

FRÉQUENTES ET LE PLUS SOUVENT BÉNIGNES, ELLES IMPOSENT UNE SURVEILLANCE ANNUELLE DE LA VALEUR DE LA TSH

Thyroïdites auto-immunes

Catherine Cardot-Bauters, Jean-Louis Wémeau

Clinique endocrinologique Marc-Linquette, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 59037 Lille, France
c-cardot-bauters@chru-lille.fr

Voici à peine plus de 100 ans que Hakaru Hashimoto a décrit quatre cas de goitre, histologiquement siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire massif. La nature auto-immune de l'affection n'a été reconnue qu'au-delà des années 1940.

Cette situation constitue l'expression la plus emblématique des thyroïdites auto-immunes ou lymphocytaires. Celles-ci regroupent diverses entités : la thyroïdite de Hashimoto (ce terme est à réserver aux formes hypertrophiques de la maladie, du fait de leurs spécificités évolutives et pronostiques), la thyroïdite lymphocytaire chronique de l'adolescent, la thyroïdite atrophique, la thyroïdite silencieuse ou indolore et la thyroïdite du post-partum, la thyroïdite auto-immune asymptomatique, certaines causes de thyroïdites iatrogéniques.

Toutes ces thyroïdites ont en commun un terrain familial, une prédisposition génétique (*CTLA4*, *HLADR3*, *HLADR4*, *HLADR5*, *HLAB8*),^{1,2} des facteurs favorisants environnementaux, la possibilité d'associations à d'autres maladies auto-immunes systémiques ou spécifiques d'organe (particulièrement dans le cadre des polyendocrinopathies auto-immunes), et sont caractérisées par la présence d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes thyroïdiens, et en particulier d'anticorps anti-thyroperoxydase (TPO).³

Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto (*struma lymphomatosa*, décrite par Hashimoto en 1912) survient le plus souvent chez la

femme (sex-ratio 6/1), entre 30 et 60 ans. Elle est caractérisée par la présence d'un goitre lié à un infiltrat lymphoplasmocytaire abondant responsable de la production d'anticorps antithyroïdiens.⁴⁻⁶

Le goitre est caractéristique de la maladie : habituellement de volume moyen, homogène ou modérément bosselé, indolore, très ferme (« goitre de suif »), non vasculaire, non compressif. Il existe rarement de petites adénopathies jugulo-carotidiennes. Au stade initial, la fonction thyroïdienne est le plus souvent préservée, et la normalité de la thyrostimuline (TSH) suffit à confirmer l'euthyroïdie. Dans 15 % des cas, il existe d'emblée une hypothyroïdie subclinique marquée par une élévation modérée de la TSH. Plus rarement encore, chez moins de 5 % des patients, on peut observer une hyperproduction d'hormones thyroïdiennes : soit phase thyrotoxique initiale liée à la dilacération de la structure vésiculaire, spontanément régressive, soit hyperthyroïdie prolongée liée à la coïncidence d'anticorps thyroestimulants, avec parfois des signes oculaires basedowiens ; ces situations sont parfois

désignées sous le nom d'hyperthyroïdite ou de « hashitoxicose ». Il peut exister un syndrome inflammatoire biologique d'intensité modérée.

Les anticorps anti-TPO sont presque toujours présents à des valeurs très élevées* caractéristiques de la maladie. La présence des anticorps anti-thyroglobuline (Tg) est moins constante et moins franche, et leur détection n'est opportune qu'en l'absence d'anticorps anti-TPO. On peut rarement mettre en évidence des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH (stimulants ou bloquants).

La scintigraphie à l'iode 123 ou au technétium 99m n'est pas indispensable au diagnostic : lorsqu'elle est réalisée, elle révèle une fixation hétérogène, « en damier ».

L'échographie révèle une thyroïde hypertrophiée dans son ensemble, discrètement hypervasculaire, globalement hétérogène, avec des plages hypoéchogènes plus ou moins bien limitées, parfois des zones hypertrophiées pseudonodulaires (*v. figure*).

Au fil des années, l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie patente et l'atrophie

* Il n'y a pas de grille d'interprétation des dosages des anticorps anti-TPO, car :

- ces anticorps sont de nature extrêmement hétérogène ;
- tous les dosages ne sont pas standardisés (les résultats doivent alors être rendus en UI/mL) ; certains fournisseurs ont leur propre calibrant interne et donnent alors des résultats en U/mL ;
- il existe plusieurs types de dosages (compétitifs ou immunométriques).

Il n'y a donc pas de valeur seuil pour les thyroïdites de Hashimoto, car les coefficients de variation d'une trousse à l'autre sont importants. En termes de concordance des variations, ils sont cohérents, mais il ne faut pas comparer les valeurs entre troupes.

On rencontre plus de valeurs discrètement élevées avec les dosages compétitifs qu'avec les dosages immunométriques ; il peut s'agir soit de faux positifs, soit d'une auto-immunité débutante.

Il existe une augmentation de la prévalence des anticorps anti-TPO avec l'âge et dans les deux sexes, démontrée par plusieurs études de population ; en revanche, il ne semble pas que les taux de ces anticorps soient plus élevés dans la population âgée par rapport à la population jeune.

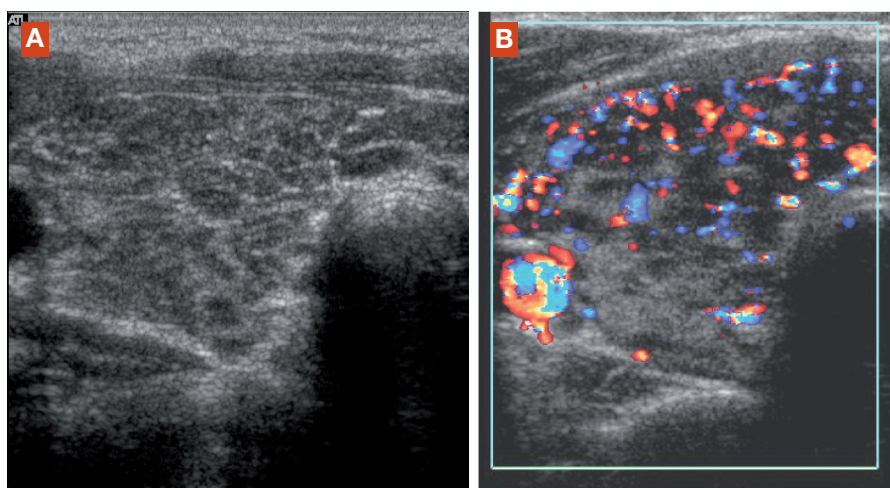


FIGURE Thyroïdite de Hashimoto. A. Hypertrophie hypéchogène diffuse du parenchyme thyroïdien. B. Écho-Doppler : hypervascularisation diffuse modérée.

progressive de la glande. Cependant, la coïncidence d'un cancer papillaire de la thyroïde (3 à 4 % des cas) ou l'apparition d'un lymphome thyroïdien (1 % des cas) est rare mais possible, justifiant la surveillance morphologique spécialisée tant que persiste l'hypertrophie thyroïdienne.

Le traitement repose sur l'administration d'hormone thyroïdienne, à dose substitutive, soit en moyenne 1,6 µg/kg/j de lévothyroxine, en respectant les précautions habituelles : prise de la médication tous les jours dans les mêmes conditions, et à distance des éventuelles autres thérapeutiques susceptibles de diminuer l'absorption intestinale de l'hormone thyroïdienne (sels de fer ou de magnésium, inhibiteurs de la pompe à protons). Introduit précocement, au stade d'hypothyroïdie subclinique, ce traitement contribue à la régression du volume du goitre. En revanche, les anticorps, témoins de l'atteinte auto-immune, persistent et ne constituent aucunement un marqueur de surveillance. Chez la femme jeune, il faut garder à l'esprit l'augmentation rapide des besoins en hormones thyroïdiennes dès le début de la grossesse : idéalement, il faut s'assurer que la patiente est euthyroïdienne avant la conception, et majorer d'emblée de 30 à 50 % la posologie du traitement dès le diagnostic de gros-

sesse. Les goitres liés à la thyroïdite de Hashimoto justifient rarement un geste chirurgical, sauf en cas de cancer associé ; les risques récurrentiels et d'hypoparathyroïdie sont alors majorés.

Thyroïdite lymphocytaire chronique de l'enfant et de l'adolescent

Cette variante de la thyroïdite de Hashimoto⁷ se manifeste, vers l'âge de 10 à 15 ans, par un goitre diffus et ferme et la présence d'anticorps anti-TPO. En échographie, la glande est typiquement hypéchogène et hétérogène. L'euthyroïdie est généralement respectée, et une hypothyroïdie initiale n'est pas nécessairement définitive. Le traitement par hormone thyroïdienne peut permettre la régression du volume du goitre et atténuer les stigmates d'auto-immunité si la TSH est accrue.

Thyroïdite atrophique

Première cause des hypothyroïdies acquises de l'adulte, elle survient électivement chez la femme après la ménopause, ou à distance des accouchements, mais n'épargne pas l'homme et l'enfant. Elle peut constituer l'évolution ultime d'une thyroïdite de Hashimoto passée inaperçue. L'hypothyroïdie peut être de degré variable, et les anticorps anti-TPO sont présents, même si leur titre tend à

diminuer parallèlement à la réduction de la masse parenchymateuse. L'hormonothérapie thyroïdienne substitutive est indiquée à vie. Les modalités de prescription et de surveillance sont les mêmes que pour la thyroïdite de Hashimoto.⁸

Thyroïdite silencieuse ou indolore

Elle évolue classiquement en plusieurs phases : thyrotoxicose, hypothyroïdie, puis retour à l'euthyroïdie. La thyroïdite du post-partum en est un exemple caractéristique (v. p. 840). En dehors du post-partum, on ne trouve pas toujours de facteur déclenchant. La phase initiale de thyrotoxicose est habituellement peu intense, fugace, et peut passer inaperçue. Elle est liée à une lyse des thyrocytes, ce qui explique que lorsqu'elle est réalisée la scintigraphie thyroïdienne soit « blanche » du fait de l'absence de captage de l'iode. Il existe souvent un petit goitre homogène ferme et hypéchogène. La présence d'anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg atteste de l'origine auto-immune de la pathologie. La phase d'hypothyroïdie peut être plus ou moins symptomatique et prolongée. Une hormonothérapie thyroïdienne transitoire peut s'avérer nécessaire.

Thyroïdite auto-immune asymptomatique

Elle atteint jusqu'à 10 à 20 % de la population adulte féminine, et 3 à 5 % des hommes. Dans ces circonstances, il n'y a pas de goitre, pas de dysfonction thyroïdienne. La thyroïdite auto-immune asymptomatique est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens (anti-TPO) et un aspect hypéchogène et hétérogène du parenchyme thyroïdien en échographie. Le diagnostic est souvent fortuit, dans un contexte familial de maladies thyroïdiennes auto-immunes. L'évolution vers l'hypothyroïdie est possible (5 % par an) et justifie une surveillance annuelle de la TSH. Les sujets atteints de thyroïdite auto-immune asymptomatique sont particulièrement exposés au risque de survenue d'une thyroïdite silencieuse du post-partum

ou d'une hypothyroïdie iatrogène, notamment induite par l'iode.

Thyropathies iatrogéniques

Certaines formes de thyropathies iatrogéniques s'apparentent aux thyroïdites auto-immunes. Il s'agit essentiellement des dysfonctions thyroïdiennes induites par les traitements par interférons alpha et bêta (IFN- α et β).^{9,10}

Traitement par interféron alpha

Des dysfonctions thyroïdiennes sont observées chez environ 10 à 15 % des patients soumis à un traitement par IFN- α , essentiellement dans les hépatites chroniques actives. Le risque est plus important chez la femme, en cas d'antécédent familial ou personnel de thyropathie, ou si préexistent des anticorps antithyroïdiens. Elles peuvent survenir durant le traitement ou après l'interruption du traitement par interféron.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un mécanisme auto-immun, consécutif à l'exacerbation d'une thyropathie auto-immune latente ou à l'induction d'une réaction auto-immune liée aux propriétés immunomodulatrices de l'IFN- α . L'IFN- α pourrait agir indirectement par

induction de l'augmentation de la concentration d'autres cytokines douées d'activité immunomodulatrice (IFN gamma, *tumor necrosis factor* [TNF] alpha) ou directement par induction de l'expression des antigènes HLA de classe I à la surface des thyrocytes, facilitant ainsi l'action des lymphocytes T cytotoxiques. Un effet toxique de l'IFNalpha sur la thyroïde est également évoqué, soit direct, soit indirect par l'intermédiaire de l'interleukine 6: inhibition de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Différents tableaux cliniques sont décrits:

- hypothyroïdie avec anticorps anti-TPO ou plus rarement anticorps bloquant le récepteur de la TSH, d'intensité variable, justifiant parfois une hormonothérapie substitutive; le plus souvent, l'hypothyroïdie est régressive à l'arrêt de l'IFN- α , plus rarement définitive;
- hyperthyroïdie, soit liée à une maladie de Basedow, soit le plus souvent par thyroïdite destructrice, ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique.

La prescription d'un traitement par IFN- α justifie la recherche d'antécédents familiaux ou personnels de thyropathie,

la palpation cervicale, le dosage du taux de TSH et des anticorps anti-TPO. La détection d'anomalies thyroïdiennes mineures n'est pas une contre-indication formelle au traitement par IFN- α , sous réserve d'une surveillance clinique et biologique accrue.

Sous traitement, la surveillance repose sur la clinique et le dosage du taux de TSH tous les 3 mois durant le traitement, 6 mois et 1 an après l'interruption du traitement.

L'apparition d'une dysfonction thyroïdienne en cours de traitement impose d'en préciser le mécanisme et d'évaluer les bénéfices et les risques pour le patient de la poursuite de l'IFN- α .

Traitement par interféron bêta

Depuis quelques années, l'IFN- β recombinant est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques. Chez ces patients, on décrit l'apparition d'anticorps antithyroïdiens et la survenue de dysfonctions thyroïdiennes auto-immunes le plus souvent infracliniques et d'évolution spontanément favorable. Quelques cas de dysfonctions thyroïdiennes non auto-immunes ont également été décrits.

Conclusion

Les thyroïdites auto-immunes sont des affections fréquentes et bénignes, atteignant préférentiellement la femme, à tout âge de la vie. Leur survenue est conditionnée par des facteurs génétiques et environnementaux. Les présentations cliniques sont variables, et il importe d'en définir le type nosologique afin de proposer une prise en charge thérapeutique et une surveillance adaptées. •

En pratique

- Mesurer les anticorps anti-TPO lorsqu'on pense à une thyroïdite auto-immune, et les anticorps anti-Tg seulement en cas de négativité des anticorps anti-TPO.
- La thyroïdite de Hashimoto est un terme réservé aux formes hypertrophiques des thyroïdites auto-immunes.
- La thyroïdite de Hashimoto peut s'associer à un cancer thyroïdien, et se compliquer d'un lymphome.
- Il faut surveiller annuellement le taux de TSH en cas de thyroïdite auto-immune.
- Dans le cas particulier de la grossesse, il faut contrôler le taux de TSH avant la conception, au premier trimestre de la grossesse et dans le post-partum.
- L'auto-immunité antithyroïdienne est d'abord dépendante de facteurs génétiques, aussi favorisée par le sexe féminin, enfin liée à l'environnement.
- Des médicaments comme les cytokines contribuent à l'auto-immunité antithyroïdienne et aux dysfonctions thyroïdiennes.

C. Cardot-Bauters déclare avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis et Ipsen.

J.-L. Wémeau déclare avoir participé à des essais cliniques pour Novartis, Genévrier et Roche; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis, HAC Pharma, Pfizer et Sandoz.

RÉSUMÉ Thyroïdites auto-immunes

Les thyroïdites auto-immunes sont des affections bénignes et fréquentes, touchant préférentiellement la femme, à tout âge de la vie. Elles peuvent survenir isolément ou s'intégrer dans le cadre d'une prédisposition familiale aux maladies thyroïdiennes auto-immunes ou aux polyendocrinopathies auto-immunes. Le tableau clinique est variable : goitre ou atrophie thyroïdienne, euthyroïdie ou hypothyroïdie transitoire ou définitive, plus rarement épisode thyrotoxique transitoire. Elles sont caractérisées par la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase et d'un infiltrat lymphoplasmocytaire du parenchyme thyroïdien. Il importe d'en préciser le type nosologique et de distinguer les formes dans lesquelles la dysfonction thyroïdienne est transitoire et ne nécessite qu'une simple surveillance, de celles où l'hypothyroïdie est permanente et justifie l'instauration d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive. La surveillance clinique et éventuellement échographique de la thyroïde est justifiée en cas de goitre.

SUMMARY Autoimmune thyroiditis

Autoimmune thyroiditis are common and benign disorders, affecting preferentially women, at any age of life. They may occur singly or integrated as a part of familial predisposition to autoimmune thyroid disease or autoimmune polyendocrinopathies. Clinical presentation is variable: goiter or thyroid atrophy, euthyroid or temporary or permanent hypothyroidism, rarely transient thyrotoxicosis. Common features are the presence of antithyroperoxydase antibodies and lymphoplasmocytic infiltrate of the thyroid parenchyma. It is important to distinguish the cases in which thyroid dysfunction is transient and requires only monitoring and those in which hypothyroidism is permanent and justifies thyroid hormone replacement. In the forms with goiter, clinical and ultrasonic control of the thyroid is justified.

RÉFÉRENCES

1. Badenhop K, Schwartz P, Walfish G, Drummond V, Usadel H, Bottazzo GF. Susceptibility to thyroid autoimmune disease : molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1131-7.
2. Vaidya B, Kendall-Taylor P. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5385-97.
3. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med* 2012;41:e611-625.
4. Decoulx M, Cardot-Bauters C. Les thyroïdites lymphocytaires. In *La Thyroïde*. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL. Paris : Elsevier/Masson (2^e éd) 2001:374-87.
5. Pearce EL, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
6. Duron F, Dubosclard F, Ballot E, Johanet C. Thyroïdites. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris)*, 2004, 10-008-A-40.
7. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:45-9.
8. Bastenie PA, Neve P, Bonnyns M, Vanhaelst L, Chailly P. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. A condition of latent hypothyroidism. *Lancet* 1967;1:915-9.
9. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy. *Clin Endocrinol* 1996;44:635-42.
10. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;162:74-83.

Polyendocrinopathies auto-immunes de type 2

Jean-Louis Wémeau*

* Clinique endocrinologique Marc-Linquette, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 59037 Lille, France.
jean-louis.wemeau@chru-lille.fr

Ordinairement isolées et considérées comme spécifiques d'organe, les endocrinopathies auto-immunes se développant chez un même individu constituent les polyendocrinopathies auto-immunes.¹

Polyendocrinopathie auto-immune de type 1

Le type 1, à début pédiatrique et typiquement responsable de la triade de Whitaker (candidose, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale), est une situation très rare et grave. De transmission

autosomique récessive, il est lié à une anomalie du gène *AIRE* qui, au niveau thymique notamment, contrôle la tolérance vis-à-vis des lymphocytes autoréactifs.

Polyendocrinopathie auto-immune de type 2^{2,3}

La polyendocrinopathie auto-immune de type 2 est beaucoup plus commune, affectant environ 150 individus sur 100 000. Elle prédomine largement dans le sexe féminin (3/1), se révèle principalement par une atteinte thyroïdienne, un diabète sucré insulino-prive, parfois la maladie d'Addison, une insuffisance ovarienne prématurée.

Le risque de transmission est complexe et multifactoriel. Il implique une liaison avec le système majeur d'histocompatibilité (HLA) codé par des gènes portés par le chromosome 6. Une liaison forte avec certains haplotypes a été observée, notamment DR3, DR4, DRB1-0302, DQB1-0201, tandis qu'HLA DR2 apparaît protecteur. D'autres gènes interviennent, comme *CTL-4*, *MIC-A* et *PTPN 22*. Les déterminations génétiques sont réservées aux enquêtes épidémiologiques et pathogéniques, et n'ont pas d'indication pratique pour la gestion des formes familiales. La pénétrance est incomplète, la concordance chez les jumeaux est médiocre, ce qui suggère l'intervention de facteurs d'environnement : infections bactériennes et virales, grossesse, introduction de cytokines... Un déséquilibre entre les sous-populations